

DIAMIDAS DE AMINOACIDOS EN POSICION NO α UTILES COMO
ADYUVANTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS
ACTIVOS

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas diamidas de aminoácidos en posición no α útiles como adyuvantes para la administración de ingredientes activos biológicos. Los compuestos según la invención facilitan la administración oral, intra-duodenal, intracolónica y pulmonar de heparina, heparinas de bajo peso molecular,
10 heparinas de muy bajo peso molecular y otros glicosaminoglicanos y derivados.

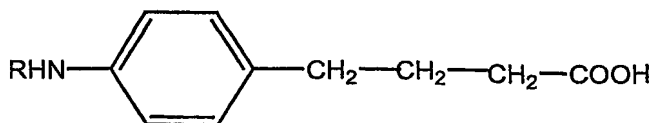
ESTADO DE LA TÉCNICA

La heparina se usa actualmente en administración parenteral para prevención
15 y tratamiento de la trombosis venosa profunda. La heparina y los derivados relacionados resultan ineficaces o se destruyen en el tracto gastro-intestinal por hidrólisis ácida o enzimática. Adicionalmente, el tamaño y la carga iónica de las moléculas podrían impedir la absorción.

Se han empleado varios adyuvantes (por ejemplo, agentes tensoactivos no
20 iónicos) para mejorar la absorción oral de la heparina. Recientemente, se han utilizado aminoácidos modificados para facilitar la administración de varios agentes biológicos, en particular la heparina (WO 98/34632, WO 01/51454, WO 97/36480).

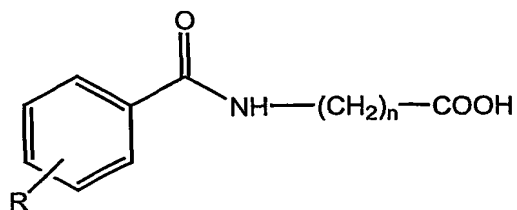
Estos compuestos son esencialmente derivados del ácido 4-amino-fenilbutírico:

25



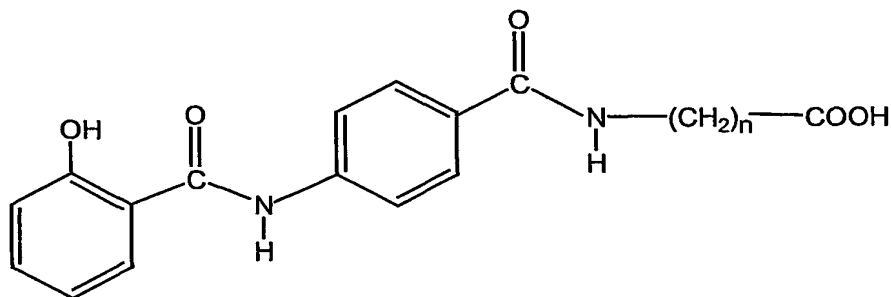
Estructura A

y varias amidas tales como:



Estructura B

En particular los derivados siguientes



Estructura C

- 15 Se reivindican como agentes que facilitan la absorción oral de productos biológicos, fundamentalmente los derivados relativos a $n=2$ y $n=5$ (WO 97/36480)

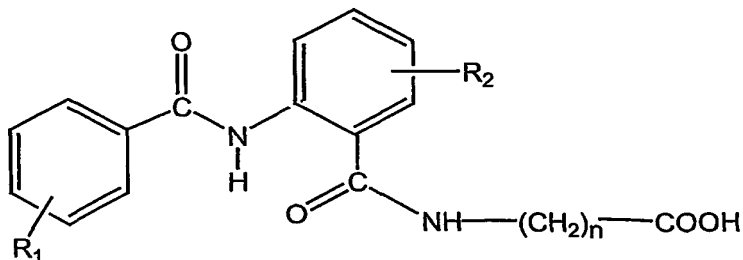
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20

En el marco de sus investigaciones sobre la absorción oral de la heparina, la solicitante ha descubierto una nueva familia de productos químicos que facilitan y

aumentan considerablemente la absorción oral de la heparina y de sus derivados de bajo peso molecular, sobre todo por la vía colónica.

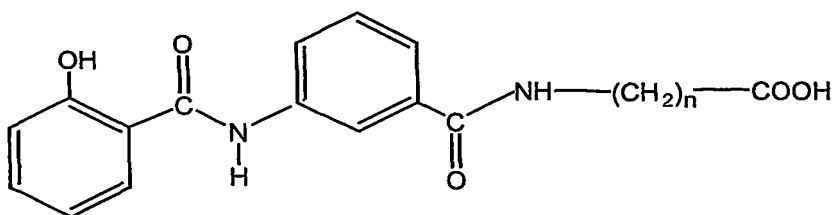
Estos productos tienen la estructura siguiente



en la cual: $n = 2$ a 8

en donde R₁ se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO₂, OH, OCH₃ solos o asociados y R₂ se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H, alquil, halógeno, NO₂, OH, OCH₃.

Estos productos son nuevos. Las investigaciones llevadas a cabo por la solicitante han demostrado la originalidad de la estructura. En efecto, la solicitante ha podido demostrar que los productos precedentemente mencionados, estructura C, $n=3$ (ejemplo 1) y $n=5$ (ejemplo 2), sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular (bemiparina). Del mismo modo los productos que tienen la estructura D, $n=3$ (ejemplo 3).



Estructura D

sintetizados por la solicitante no tienen ningún efecto sobre la absorción colónica de bemiparina (ver tabla1).

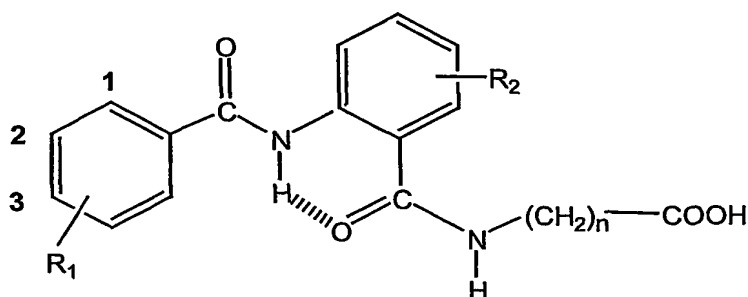
En la tabla 1, se muestra la Actividad anti Xa/ml en plasma tras administración intracolónica en rata de Bemiparina y de la asociación de Bemiparina junto con los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3, tal y como se muestra en la misma:

Tratamiento	Vía admón.	Dosis (mg/kg)	Tiempo post-administración (h)		
			0.5	2	4
Bemiparina	intracolónica	30	0.103	0.222	0.345
Bemi. + ej. 1	intracolónica	30 + 30	0.299	0.196	0.147
Bemi. + ej. 2	intracolónica	30 + 30	0.367	0.193	0.111
Bemi. + ej. 3	intracolónica	30 + 30	0.520	0.316	0.240

(Tabla 1)

10

Estos resultados tienden a mostrar la importancia de la unión hidrógeno entre los átomos O e H de los productos de la invención.



15

Otra característica de la invención se refiere a la importancia de la naturaleza y de la posición del sustituyente R₁ así como de la longitud de la cadena (valor de n).

La solicitante ha descubierto también que los derivados que tienen los sustituyentes Cl o NO₂ en posición 3 son por lo menos tan activos como los derivados que tienen un OH en posición 1.

5

Entre los productos de la invención los productos preferidos son los que corresponden a n=3 y a los sustituyentes OH (ejemplo 4), Cl (ejemplo 17), NO₂ (ejemplo 11).

10 Los productos de la invención son utilizables en forma de ácido o en forma de sal soluble, biológicamente aceptable, o bien de una composición farmacéutica conteniendo una heparina o un derivado de heparina (éster, amida, oligosacáridos, etc) así como un adyuvante conocido por su acción favorable (polietilenglicol, alginato, chitosán y derivados, propilenglicol, carbopol, etc).

15

Una de las composiciones preferidas consiste en asociar uno de los productos descritos anteriormente con una heparina de bajo peso molecular como bemiparina para un uso por vía oral en la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa y arterial.

20

Otra aplicación de los productos de la invención consiste en asociarlos a cualquier derivado no anticoagulante de la heparina para una utilización por vía oral en ámbitos tales como la inflamación, la alergia y el cáncer.

25 De un modo general los productos de la invención favorecen la absorción oral, sobre todo por la vía colónica, de glicosaminoglicanos y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

30 Las propiedades de los productos de la invención han sido estudiadas en un modelo experimental descrito más adelante y que consiste en medir la absorción intracolónica en la rata de una heparina de bajo peso molecular, bemiparina, de

masa molecular media de alrededor de 3.500 daltons y de actividad anti – Xa de alrededor de 100 unidades/mg.

Los resultados obtenidos muestran, en particular para los productos de los ejemplos 4 (ver figura 1), 11 y 17 (ver figura 2), un fuerte aumento de la absorción de bemiparina medida por la actividad plasmática anti – Xa.

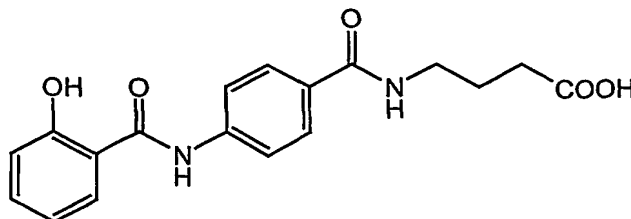
En la Figura 1 se aprecia la absorción intracolónica en rata de bemiparina y de los compuestos de los ejemplos 4, 5 y 9, que se muestran más adelante.

En la Figura 2 se aprecia la absorción intracolónica en rata de los compuestos de los ejemplos 10, 11 y 17, que se muestran más adelante.

Otra ventaja de los productos de la invención y de su interés como agentes que aumentan la absorción oral de oligosacáridos derivados de la heparina ha sido demostrada por el estudio de la absorción intracolónica de una heparina de muy bajo peso molecular, RO-14, (2.500 daltons, 80 a 100 unidades anti – Xa/mg). La composición farmacéutica RO-14 + producto del ejemplo 4 (ver figura 3), muestra una actividad anti – Xa elevada y de larga duración.

En la Figura 3 se muestra la absorción intracolónica en rata de asociación de la composición farmacéutica RO-14 junto con el producto del ejemplo 4.

A continuación se ofrecen una serie de ejemplos con el fin de clarificar la invención, sin carácter limitativo sobre el alcance de la invención. Estos ejemplos describen el procedimiento de preparación de los compuestos 1 a 22 indicados a continuación, así como su efecto potenciador de la absorción intracolónica de la heparina de bajo peso molecular, Bemiparina.

Ejemplo 1.**Ácido 4-[4-(hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 1).**

(compuesto 1)

A una disolución de 4,41 g (18,69 mmoles) de 4-(4-aminobenzoilamino)butanoato de metilo disueltos en 80 ml de acetato de etilo, se le adiciona muy lentamente, 2,49 g (15,97 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo disuelto en 10 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,61 g (15,97 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,48 g (27%) de ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P. f.: 211-213 °C**IR** (KBr): ν 3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹**¹H RMN** (DMSO, 400 MHz): δ 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2.27 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromáticos), 7.43 (m, 1 H, aromáticos), 7.79 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, aromáticos), 7.85 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, aromáticos), 7.94 (m, 1 H, aromáticos), 8.39 (t, 1 H, *J* = 5,3 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm**¹³C RMN** (DMSO, 100 MHz): 24,6, 31,6, 38,6, 117,2, 117,9, 119,1, 119,8, 127,9, 129,3, 129,9, 133,7, 140,7, 158,0, 165,6, 166,4, 174,2 ppm

EM m/z (%): 342 (M^+ , 4), 324 (5), 239 (19), 204 (18), 168 (21), 120 (100), 92 (19), 65 (33)

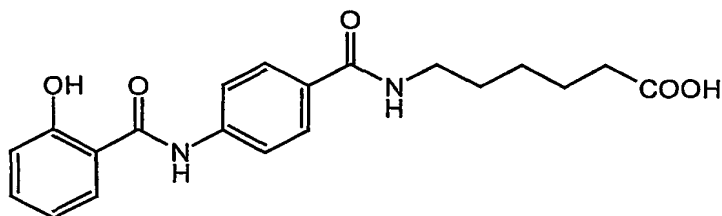
Análisis elemental de $C_{18}H_{18}N_2O_5$

Calculado: % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18

Encontrado: % C = 63,10; % H = 5,32; % N = 8,04

Ejemplo 2.

10 Ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico. (compuesto 2).



(compuesto 2)

15 A una disolución de 2,81 g (10,64 mmoles) de 6-(4-aminobenzoilamino)hexanoato de metilo disueltos en 50 ml de acetonitrilo, se le adiciona muy lentamente, 1,42 g (9,10 mmoles) de cloruro de 2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 ml de acetonitrilo. A continuación, se añade 0,92 g (9,10 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a
20 presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con ácido clorhídrico concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,11 g (33%) de ácido 6-[4-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]
25 hexanoico como sólido blanco.

P.f.: 201-203 °C

IR (KBr): ν 3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm^{-1}

^1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,32 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,20 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,23 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 1 H, aromáticos), 7,78 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,84 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos), 7,93 (m, 1 H, aromáticos), 8,35 (t, 1 H, $J = 5,1$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 10,51 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$), 11,62 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,95 (s, 1 H, $-\text{COOH}$) ppm

^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 14,2, 24,5, 25,5, 28,6, 34,1, 60,3, 68,5, 114,3, 125,9, 164,1, 173,5 ppm

EM m/z (%) 263 (M-18, 3), 236 (4), 218 (2), 172 (5), 143 (20), 115 (16), 97 (49), 69 (100), 55 (49), 41 (65)

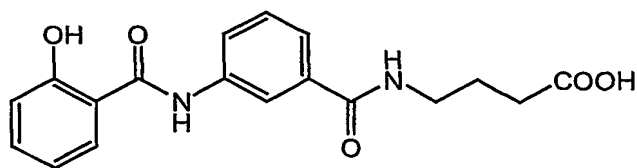
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado: % C = 64,85; % H = 5,99; % N = 7,56

Encontrado: % C = 64,51; % H = 5,86; % N = 7,45

Ejemplo 3.

Ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 3).



(compuesto 3)

A una disolución de 2,60 g (11,00 mmoles) de 4-(3-aminobenzoilamino)butanoato de metilo disueltos en 25 ml de acetato de etilo se le adiciona, muy lentamente 1,40 g (10,00 mmoles) de cloruro 2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 ml de acetato de etilo. A continuación, se añade 1,00 g (10,00 mmoles) de Et_3N (triethylamina) y la mezcla de

reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava
5 varias veces con agua. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,60 g (48%) de ácido 4-[3-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f. : 172-174 °C

10 **IR(ATR):** ν 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,77 (q, 2 H, J = 7,0 Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,28 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,43 (m, 2 H, aromáticos), 7,59 (m, 1 H, aromáticos), 7,87 (m, 1 H, aromáticos), 7,98 (m, 1 H, aromáticos)
15 8,12 (m, 1 H, aromáticos), 8,50 (t, 1 H, J = 5,0 Hz, -NH-CH₂-), 10,50 (s, 1 H, -NH-) ppm

¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ 24,5, 31,2, 38,7, 117,3, 117,4, 119,1, 120,2, 122,7, 123,5, 128,6, 129,1, 133,8, 135,4, 138,2, 158,5, 166,1, 166,7, 174,2 ppm

EM m/z (%): 238 (M⁺-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30),
20 92 (50), 91 (12), 65 (31)

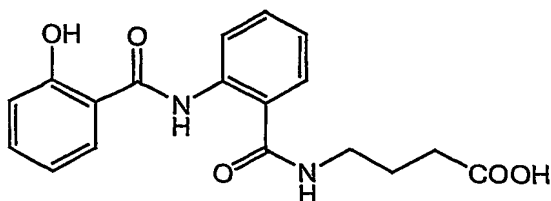
Análisis elemental de C₁₈H₁₈N₂O₅

25 **Calculado:** % C = 63,14; % H = 5,31; % N = 8,18
Encontrado: % C = 63,01; % H = 5,23; % N = 8,21

Ejemplo 4.

Ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 4)

11



(compuesto 4)

5 A una suspensión de 20,36 g (91,71 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 200 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 42,33 g (391,92 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 11,87 g (117,57 mmoles) de trietilamina y una disolución de 15,52 g (78,38

10 mmoles) del cloruro de acetilsaliciloilo disuelto en 20 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 200 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 21,66 g (81 %) de ácido 4-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

20 **P.f.** : 173-174 °C

IR(ATR): ν 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm⁻¹

¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ 1,76 (q, 2 H, $J = 7,0$ Hz, -CH₂-), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,42 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,68 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático) 8,48 (m, 1 H, aromático), 8,50 (t, 1 H, $J = 5,0$ Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s_{ancho}, 1 H, -OH), 12,03 (s_{ancho}, 1 H, -COOH), 12,19 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

25

^{13}C RMN (DMSO, 200 MHz): δ 24,2, 31,1, 38,9, 117,2, 117,9, 119,3, 121,7, 123,1, 123,3, 128,1, 129,2, 131,3, 133,7, 137,8, 158,1, 165,5, 168,1, 174,2 ppm

EM m/z (%): 342 (M^+ , 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39)

5

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

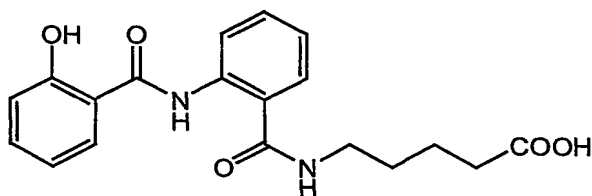
Calculado: % C = 63,15; % H = 5,30; % N = 8,18

Encontrado: % C = 63,15; % H = 5,38; % N = 8,15

10

Ejemplo 5.

Ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]pentanoico. (compuesto 5).



15

(compuesto 5)

A una suspensión de 1,61 g (6,81 mmoles) del ácido 5-(2-aminobenzoilamino)pentanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,41 g (11,94 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,88 g (8,73 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,15 g (5,82 mmoles) del cloruro de acetilsalicililo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se

20

25

filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,26 g (61 %) de ácido 5-[2-(2-hidroxibenzoilamino) benzoilamino]pentanoico como sólido blanco.

5 **P.f.:** 168-170 °C

IR (ATR): ν 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,54 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,21 (t, 2 H, *J* = 7,2 Hz, -CH₂-CO), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,40 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,67 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,47 (m, 1 H, aromático), 8,72 (t, 1 H, *J* = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,62 (s, 1 H, -OH), 11,98 (s, 1 H, -COOH), 12,18 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 22,0, 28,3, 33,3, 38,9, 117,2, 118,0, 119,3, 121,74, 123,2, 123,5, 128,0, 129,3, 131,3, 133,7, 137,8, 158,0, 165,5, 168,0, 174,4 ppm

15 **EM** *m/z* (%): 356 (M⁺, 1), 337 (9), 239 (72), 119 (100), 99 (18), 92 (59), 77 (15), 65 (48), 41 (25)

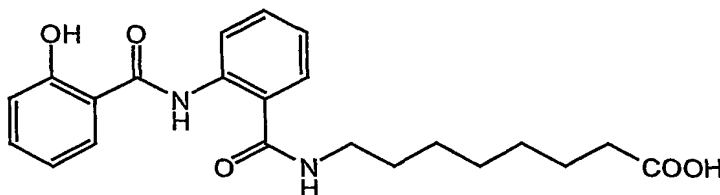
Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₅

20 Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,90; % H = 5,69; % N = 7,75

Ejemplo 6.

Ácido 8-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]octanoico. (compuesto 6).



(compuesto 6)

A una suspensión de 2,00 g (7,20 mmoles) del ácido 8-(2-aminobenzoilamino)octanoico en 25 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,36 g (12,60 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,93 g (9,22 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,21 g (6,15 mmoles) del cloruro de acetilsaliciloilo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 20 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,41 g (58 %) de ácido 8-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]octanoico como sólido blanco.

P.f.: 124-125 °C

IR (ATR): ν 3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm⁻¹

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,25 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,46 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,14 (t, 2 H, *J* = 7,5 Hz, -CH₂-CO), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6,95 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,44 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, *J* = 5,7 Hz, -NH-CH₂-), 11,61 (s, 1 H, -OH), 11,90 (s, 1 H, -COOH), 12,13 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

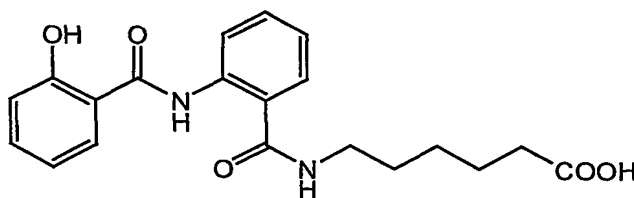
¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,5, 26,4, 28,50, 28,52, 28,8, 33,6, 39,2, 117,2, 117,9, 119,3, 121,8, 123,2, 123,8, 128,0, 129,2, 131,2, 133,7, 137,7, 158,1, 165,5, 167,9, 174,5 ppm

EM m/z (%): 398 (M⁺, 1), 379 (3), 351 (2), 278 (5), 251 (6), 239 (94), 197 (9), 137 (11), 119 (100), 100 (17), 92 (51), 77 (8), 65 (37), 41 (20)

Análisis elemental de $C_{19}H_{20}N_2O_5$

Calculado: % C = 66,32; % H = 6,58, % N = 7,03

Encontrado: % C = 66,03; % H = 6,47; % N = 7,05

Ejemplo 7.**Ácido 6-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico. (compuesto 7).**

(compuesto 7)

- 15 A una suspensión de 0,30 g (1,20 mmoles) del ácido 6-(2-aminobenzoilamino)hexanoico en 5 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,23 g (2,10 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,15 g (1,53 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,20 g (2,05 mmoles) del
- 20 cloruro de 2-acetilsalicililo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 10 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el
- 25 sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 0,24 g (62 %) de 6-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]hexanoico como sólido blanco.

P.f.: 165-167 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,31 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,51 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,17 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 6,96 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (s_{ancho} , 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,61 (s, 1 H, $-\text{OH}$), 11,93 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,16 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$) ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 26,0, 28,5, 33,6, 39,1, 117,2, 118,0, 119,3, 121,8, 123,2, 123,7, 128,0, 129,3, 131,2, 133,7, 137,7, 158,0, 165,4, 167,9, 174,4, ppm

EM m/z (%): 352 (M^+-18 , 3), 351 (4), 265 (3), 251 (9), 239 (56), 211 (6), 132 (7), 119 (100), 102 (5), 92 (62), 77 (15), 65 (52), 41 (26)

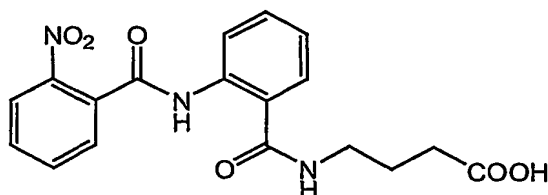
Análisis elemental de $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculado: % C = 64,85; % H = 5,99; % N = 7,56

Encontrado: % C = 64,57; % H = 5,93; % N = 7,57

Ejemplo 8.

Ácido 4-[2-(2-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 8).



(compuesto 8)

A una suspensión de 3,90 g (17,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de acetato de etilo seco se le adicionan 3,26 g (17,56 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzoílo disuelto en 5 ml de acetato de etilo seco y 1,76 g de trietilamina. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml de NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del sólido. Seguidamente, se acidula con HClcc y se extrae el producto con acetato de etilo. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se reorganiza con éter seco obteniéndose un sólido blanco. El producto de reacción se purifica por recrystalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 3,34 g (51%) del ácido 4-[2-(2-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f.: 142-144 °C

IR (ATR): ν 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,0 Hz, -CH₂-CO-), 3,24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,56 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 4 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,38 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s_{ancho}, 1 H, -NH-CH₂-), 12,02 (s, 1 H, -COOH), 12,06 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

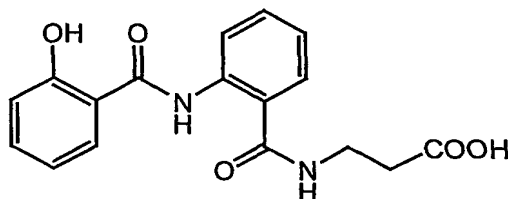
¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,0, 38,6, 120,8, 121,6, 123,6, 124,6, 128,2, 128,3, 131,5, 131,98, 132,02, 134,1, 138,3, 147,1, 163,3, 168,1, 174,1 ppm

EM m/z (%): 371 (M⁺, 4), 353 (6), 268 (26), 236 (49), 208 (36), 150 (54), 134 (100), 120 (55), 119 (55), 104 (39), 90 (47), 76 (57), 44 (58)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₆

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32

Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,55; % N = 11,35

Ejemplo 9.**Ácido 3-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]propanoico. (compuesto 9).**

(compuesto 9)

5

10

15

20

A una suspensión de 0,5 g (2,40 mmoles) del ácido 3-(2-aminobenzoilamino)propanoico en 10 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 0,45 g (4,20 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y bajo argón durante 2 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,31 g (3,07 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,40 g (2,05 mmoles) del cloruro de 2-acetilsalicílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,37 g (56 %) de 3-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]propanoico como sólido blanco.

P.f.: 200-202 °C

25

IR (ATR): ν 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm⁻¹**¹H-RMN (400 MHz, DMSO):** δ 2,52 (t, 2 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H,

aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,79 (s_{ancho} , 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,61 (s, 1H, $-\text{OH}$), 12,15 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,25 (s, 1 H, $-\text{NH}-\text{Ph}$), ppm

^{13}C RMN (200 MHz, DMSO): δ 35,4, 35,5, 117,2, 118,02, 119,3, 121,7, 123,1, 123,2, 128,0, 129,4, 131,4, 131,7, 137,8, 157,9, 165,3, 168,1, 172,7 ppm

5 **EM** m/z (%): 328 (M^+ , 6), 293 (3), 250 (5), 239 (100), 208 (20), 119 (65), 92 (50), 65 (60), 44 (42)

Análisis elemental de $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$

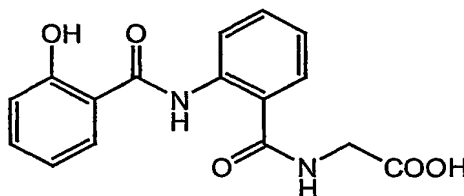
10 Calculado: % C = 62,19; % H = 4,91; % N = 8,53

Encontrado: % C = 61,82; % H = 4,72; % N = 8,39

Ejemplo 10.

Ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]etanoico. (compuesto 10).

15



(compuesto 10)

20

A una suspensión de 4,74 g (24,44 mmoles) del ácido 2-(2-aminobenzoilamino)etanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 5,05 g (4,28 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 3,16 g (31,32 mmoles) de trietilamina y una disolución de 4,13 g (20,88 mmoles) del cloruro de acetilsalicílico disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le

25

añade 40 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 3,54 g (54 %) de ácido 2-[2-(2-hidroxibenzoilamino) benzoilamino]etanoico como sólido blanco.

P.f.: 222-224 °C

IR (ATR): ν 3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1526, 1242, 900, 835, 752 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 3,95 (d, 2 H, J = 4,9 Hz, -CH₂-), 6,97 (m, 2 H, aromáticos), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,41 (m, 1 H, aromático), 7,55 (m, 1 H, aromático), 7,80 (m, 2 H, aromático), 8,52 (m, 2 H, aromático), 9,07 (s_{ancho}, 1 H, -NH-CH₂-), 11,58 (s, 1 H, -OH), 12,18 (s, 1 H, -COOH), 12,70 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 41,2, 117,2, 118,0, 119,3, 121,8, 122,3, 123,2, 128,1, 129,3, 131,8, 133,7, 138,1, 157,9, 165,4, 168,4, 171,0 ppm.

EM m/z (%): 278 (M⁺-36, 16), 239 (37) 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (36), 77 (22) 65 (28), 50 (19)

Análisis elemental de C₂₀H₂₂N₂O₅

20

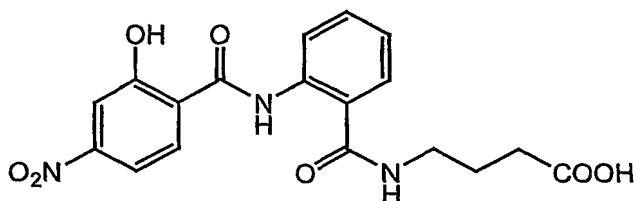
Calculado: % C = 61,14; % H = 4,49; % N = 8,91

Encontrado: % C = 60,90; % H = 4,42; % N = 8,98

Ejemplo 11.

25 **Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 11).**

21



(compuesto 11)

5 A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50

10 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-4-nitrobenzoílo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,50 g (34 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido amarillo.

20 **P. f.:** 209-211 °C

IR (ATR): ν 3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813, 748, 737 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,20 (m, 1 H, aromático), 7,52 (m, 1 H, aromático), 7,66 (m, 1 H, aromático), 7,74 (m, 2 H, aromáticos), 8,10 (m, 1 H, aromático), 8,49 (m, 1 H, aromático), 8,71 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,12 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,30 (s, 1 H, -NH) ppm

25

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 111,4, 113,6, 121,1, 123,5, 124,0, 125,4, 128,1, 131,2 132,1, 137,4, 149,9, 156,8, 162,5, 167,8, 174,2 ppm

EM m/z (%): 284 (M⁺-103, 55), 253 (4), 238 (16), 222 (1), 211 (2), 182 (8), 154 (9), 146 (13), 119 (90), 92 (47), 63 (48), 53 (21), 30 (100)

5

Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₇

Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

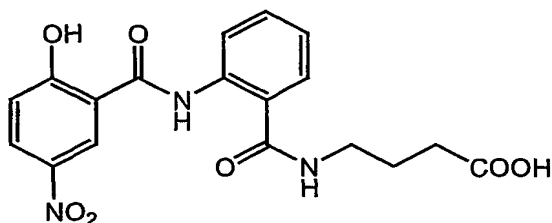
Encontrado: % C = 55,79; % H = 4,44; % N = 10,74

10

Ejemplo 12.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 12).

15



(compuesto 12)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,77 g (38,50 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-5-nitrobenzoílo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recrystalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 0,99 g (67 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-nitrobenzoilamino) benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 239-241 °C

IR (ATR): ν 3315, 3079, 2626, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, *J* = 6,8 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,15 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,26 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,70 (m, *J* = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 8,76 (m, 1 H, aromático), 12,09 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12,90 (s, 1 H, -NH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 117,9, 119,8, 122,2, 123,5, 124,3, 127,2, 128,1, 128,5, 131,1, 137,3, 139,7, 162,0, 162,3, 167,8, 174,2 ppm

EM m/z (%): 369 (M⁺-18, 1), 352 (10), 335 (1), 311 (3), 296 (3), 284 (31), 253 (11), 237 (3), 209 (6), 166 (6), 137 (8), 119 (74), 92 (55), 63 (43), 42 (56), 41 (72), 30 (100)

Análisis elemental de **C₁₈H₁₇N₃O₇**

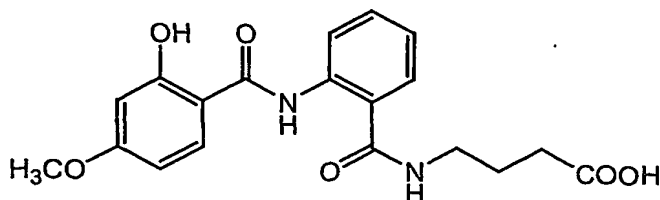
Calculado: % C = 55,81; % H = 4,42; % N = 10,85

Encontrado: % C = 55,89; % H = 4,50; % N = 10,80

Ejemplo 13.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico.

(compuesto 13).



(compuesto 13)

5

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-4-metoxibenzoilo disuelto en 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,54 g (38 %) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

20

P. f.: 201-203 °C

IR (ATR): ν 3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, *J* = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,29 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,78 (s, 3 H, -CH₃), 6,48 (m, 1 H, aromático), 6,58 (m, 1 H, aromático), 7,17 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,76 (m, 1 H, aromático), 8,45 (m, 1 H, aromático), 8,77 (t, *J* = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,05 (s, 2 H, -OH, -NH), 12,22 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 55,4, 101,3, 106,7, 109,9, 121,5, 122,6, 122,9, 128,1, 129,9, 131,5, 138,1, 160,9, 163,8, 166,0, 168,2, 174,2 ppm

EM m/z (%): 372 (M⁺, 3), 353 (2), 269 (84), 228 (16), 222 (17), 182 (4), 151 (100), 120 (58), 119 (59), 92 (47), 65 (24), 52 (12), 30 (53)

5

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₆

Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52

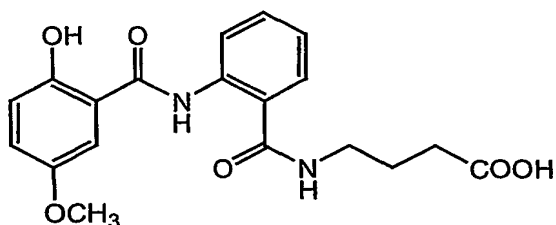
Encontrado: % C = 60,89; % H = 5,37; % N = 7,40

10

Ejemplo 14.

Ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico.
(compuesto 14).

15



(compuesto 14)

20

A una suspensión de 1,00 g (4,50 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 4,50 g (38,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 0,58 g (5,70 mmoles) de trietilamina y una disolución de 0,71 g (38,5 mmoles) del cloruro de 2-hidroxi-5-metoxibenzoílo disuelto en 10 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y

25

24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 0,791g (56%) del ácido 4-[2-(2-hidroxi-5-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 191-193 °C

IR (ATR): ν 3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,73 (s, 3 H, -CH₃), 6,91 (m, 1 H, aromático), 7,04 (m, 1 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,38 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,76 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,70 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 11,10 (s, 1 H, -OH), 12,03 (s, 1 H, -NH), 12,09 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 55,4, 112,8, 118,1, 118,3, 120,5, 121,7, 123,1, 123,8, 128,0, 131,2, 137,7, 151,6, 151,9, 164,8, 168,0, 174,2 ppm

EM m/z (%): 372 (M⁺, 5), 353 (3), 269 (100), 254 (88), 198 (11), 150 (20), 120 (55), 119 (45), 92 (50), 79 (33), 65 (29), 52 (21), 30 (51)

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₆

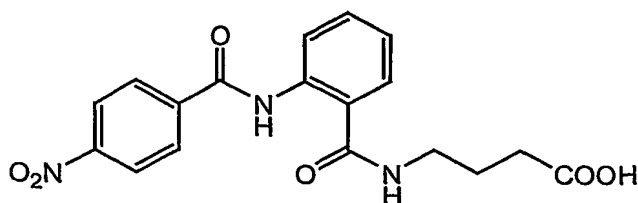
Calculado: % C = 61,28; % H = 5,41; % N = 7,52

Encontrado: % C = 61,21; % H = 5,40; % N = 7,47

Ejemplo 15.

Ácido 4-[2-(4-nitrobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 15).

27



(compuesto 15)

- 5 A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 1,83 g (16,87 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,24 g (12,33 mmoles) de trietilamina y una suspensión de 1,53 g (8,22
- 10 mmoles) del cloruro de 4-nitrobenzoílo en 10 ml de acetato de etilo seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el
- 15 sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en Dioxano / H₂O. Se obtienen 1,33 g (43 %) del ácido 4-[2-(4-nitrobenzoylamino) benzoylamino] butanoico como sólido color crema.

P. f.: 206-208 °C

- 20 IR (ATR): ν 3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm⁻¹
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,77 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,29 (t, 1 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,31 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,24 (m, 1 H, aromático), 7,58 (m, 1 H, aromático), 7,85 (m, 1 H, aromático), 8,14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromático), 8,42 (d, 2 H, J = 8,7 Hz, , aromático), 8,58 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,91 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,06 (s, 1 H, -NH), 12,72 (s, 1 H, -COOH) ppm
- 25

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,0, 38,9, 120,5, 120,8, 123,4, 124,1, 128,2, 128,5, 132,2, 138,8, 140,1, 149,4, 162,7, 168,5, 174,2 ppm

EM m/z (%): 371 (M⁺, 5), 353 (3), 334 (1), 269 (22), 268 (29), 253 (6), 238 (59), 224 (9), 150 (23), 146 (23), 120 (50), 119 (100), 104 (39), 92 (69), 76 (48), 64 (29), 50 (27), 30 (50)

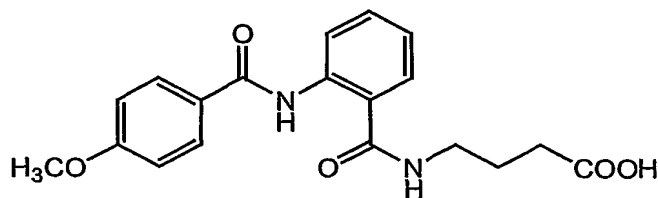
Análisis elemental de C₁₈H₁₇N₃O₆

Calculado: % C = 58,22; % H = 4,61; % N = 11,32

Encontrado: % C = 58,15; % H = 4,65; % N = 11,10

Ejemplo 16.

Ácido 4-[2-(4-metoxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 16).



(compuesto 16)

A una suspensión de 2,14 g (9,63 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,90 g (82,39 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,25 g (12,36 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,40 g (8,24 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzoílo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de

reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en EtOH / H₂O. Se obtienen 2,32 g (79 %) del ácido 4-[2-(4-metoxibenzoilamino) benzoilamino]butanoico como sólido color crema.

P. f.: 172-174 °C

IR (ATR): ν 3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1592, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254, 1167, 1096, 1025, 841, 748 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,33 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3,83 (s, 3 H, -CH₃), 7,11 (d, 2 H, J = 8,8 Hz aromáticos), 7,16 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 1 H, aromático), 7,82 (m, 1 H, aromático), 7,89 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, , aromáticos), 8,65 (m, 1 H, aromático), 8,87 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,08 (s, 1 H, -NH), 12,49 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 55,5, 114,2, 120,0, 120,1, 122,4, 126,7, 128,2, 128,8, 132,1, 139,7, 162,2, 163,9, 168,7, 174,2 ppm

EM m/z (%): 356 (M⁺, 4), 338 (9), 319 (3), 253 (19), 252 (18), 238 (5), 209 (5), 135 (100), 119 (35), 107 (7), 92 (22), 74 (28), 64 (11), 50 (7), 41 (10)

Análisis elemental de C₁₉H₂₀N₂O₅

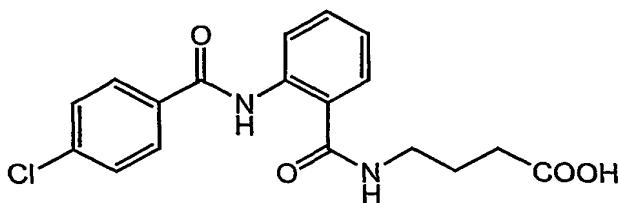
Calculado: % C = 64,04; % H = 5,66; % N = 7,86

Encontrado: % C = 63,97; % H = 5,63; % N = 7,79

Ejemplo 17.

Ácido 4-[2-(4-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 17).

30



(compuesto 17)

5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 20 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70

10 mmoles) del cloruro de 4-metoxibenzoílo disueltos 10 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se

15 filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización en etanol / H₂O. Se obtienen 1,79 g (65 %) del ácido 4-[2-(4-clorobenzoylamino) benzoylamino]butanoico como sólido color crema.

20 **P. f.:** 182-184 °C

IR (ATR): ν 3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1096, 1011, 902, 845, 756, 745 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,31 (t, 1 H, J = 7,4 Hz, -CH₂-CO-), 3,32 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,54 (m, 1 H, aromático), 7,64 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 7,83 (m, 1 H, aromático), 7,92 (d, 2 H, J = 8,5 Hz, aromáticos), 8,61 (m, 1 H, aromático), 8,89 (t, J = 5,4 Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s, 1 H, -NH), 12,61 (s, 1 H, -COOH) ppm

25

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,7, 55,5, 114,2, 120,3, 120,4, 122,9, 128,2, 128,8, 129,0, 132,2, 133,3 136,9, 139,3, 163,3, 168,6, 174,2 ppm

EM m/z (%): 360 (M⁺, 11), 342 (4), 323 (1), 258 (30), 238 (15), 213 (6), 187 (8), 162 (6), 141 (33), 139 (100), 119 (38), 111 (56), 92 (25), 75 (20), 65 (11), 41 (11)

5

Análisis elemental de C₁₈H₁₇ClN₂O₄

Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; % N = 7,76

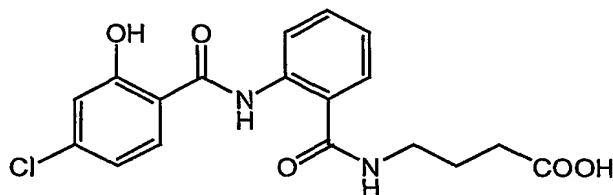
Encontrado: % C = 59,71; % H = 4,77; % N = 7,72

10

Ejemplo 18.

Ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico.
(compuesto 18).

15



(compuesto 18)

20

A una suspensión de 2,00 g (9,00 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,50 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,45 g (7,70 mmoles) del cloruro de 4-cloro-2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al

25

crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 1,35 g (47 %) de ácido 4-[2-(4-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

P.f.: 205-206 °C

IR (ATR): ν 3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromático), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,87 (m, 1 H, aromático), 8,46 (m, 1 H, aromático), 8,69 (t, 1 H, J = 5,12Hz, -NH-CH₂-), 12,07 (s_{ancho}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,3, 31,1, 38,6, 116,6, 117,8, 119,3, 121,9, 123,2, 123,9, 128,0, 131,1, 131,7, 137,3, 137,6, 158,4 163,9, 167,9, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 376 (M⁺, 2), 273 (65), 238 (17), 222 (7), 155 (25), 146 (5), 120 (39), 119 (100), 99 (13), 92 (43), 63 (27), 30 (45)

Análisis elemental de C₁₈H₁₇ClN₂O₅

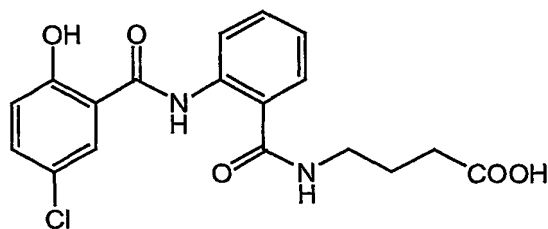
Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

Encontrado: % C = 57,19; % H = 4,57; % N = 7,41

Ejemplo 19.

Ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico.
(compuesto 19).

33



(compuesto 19)

5 A una suspensión de 2,30 g (10,4 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoylamino)butanoico en 40 ml de cloruro de metileno seco se le adicionan 9,56 g (88,50 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,34 g (13,30 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,67 g (8,85

10 mmoles) del cloruro de 5-cloro-2-hidroxibenzoílo disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 ml NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl

15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. El producto de reacción se purifica por recristalización (EtOH / H₂O). Se obtienen 0,95 g (29 %) de ácido 4-[2-(5-cloro-2-hidroxibenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido blanco.

20 **P.f.:** 222-223 °C

IR (ATR): ν 3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm⁻¹

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,28 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,01 (m, 2 H, aromáticos), 7,18 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,50 (m, 1 H, aromático), 7,63 (m, 1 H, aromático), 7,83 (m, 1 H, aromático), 8,43 (m, 1 H, aromático), 8,67 (t, 1 H, J = 5,5

25

Hz, -NH-CH₂-), 11,99 (*S*_{ancho}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C RMN (200 MHz, DMSO): δ 24,2, 31,1, 38,6, 118,9, 120,5, 122,3, 122,8, 123,3, 124,3, 128,0, 129,4, 131,6, 132,9, 137,4, 155,8, 163,1, 167,8, 174,2 ppm.

EM m/z (%): 376 (M⁺, 3), 273 (100), 238 (22), 155 (18), 120 (40), 119 (80), 99 (13),
5 92 (46), 63 (26), 30 (35)

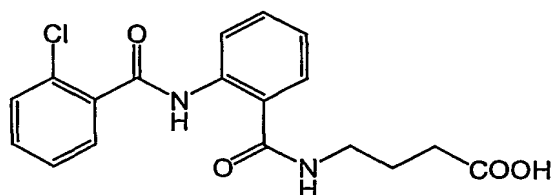
Análisis elemental de C₁₈H₁₇ClN₂O₅

Calculado: % C = 57,38; % H = 4,59; % N = 7,43

Encontrado: % C = 57,27; % H = 4,58; % N = 7,41

Ejemplo 20.

Ácido 4-[2-(2-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 20).



(compuesto 20)

20 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70
25 mmoles) del cloruro de 2-clorobenzoflo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación

hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). Se obtienen 1,27 g (36 %) de ácido 4-[2-(2-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido marrón.

P.f.: 110-112 °C

IR (ATR): ν 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,73 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,26 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,24 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,51 (m, 4 H, aromáticos), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,79 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,82 (s_{ancho} , 1 H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 11,89 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,05 (s, 1H, $-\text{NH}$) ppm

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,1, 38,6, 120,4, 121,1, 123,3, 127,6, 128,2, 128,9, 129,8, 130,2, 131,7, 132,0, 136,3, 138,5, 164,3, 168,2, 174,1 ppm.

EM m/z (%): 360 (M^+ , 1), 342 (7), 289 (9), 269 (8), 257 (50), 213 (57), 178 (16), 139 (97) 120 (22), 119 (100), 111 (60), 85 (67), 75 (81), 63 (32), 50 (63), 30 (76)

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

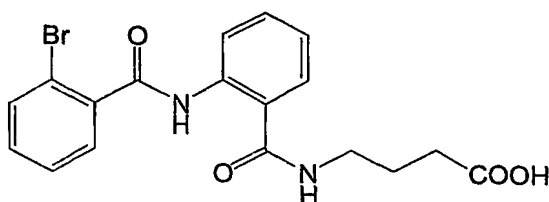
Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; N = 7,76

Encontrado: % C = 59,95; % H = 4,77; % N = 7,68

Ejemplo 21.

Ácido 4-[2-(2-bromobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 21).

36



(compuesto 21)

- 5 A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,68 g (7,70
- 10 mmoles) del cloruro de 2-bromobenzoílo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl
- 15 concentrado, se filtra el sólido formado y se lava varias veces con agua y con éter. Finalmente, se purifica por recristalización (EtOH/H₂O). Se obtienen 1,95 g (63 %) de ácido 4-[2-(2-bromobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 117-118 °C

- 20 IR (ATR): ν 3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 664 cm⁻¹

- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,74 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2,26 (t, 2 H, J = 7,3 Hz, -CH₂-CO-), 3,23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,45 (m, 1 H, aromático), 7,53 (m, 2 H, aromáticos), 7,61 (m, 1 H, aromático), 8,53 (m, 1 H, aromático), 8,81 (t, 1 H, J = 5,28 Hz, -NH-CH₂-), 11,84 (s, 1 H, -COOH), 12,03 (s, 1H, -NH) ppm
- 25

¹³C RMN (100 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,1, 38,6, 118,6, 120,4, 121,1, 123,3, 128,1, 128,2, 128,7, 131,7, 132,0, 133,2, 138,5, 138,6, 165,2, 168,1, 174,2 ppm.

EM C₁₈H₁₇N₂O₄⁷⁹Br m/z (%): 404 (M⁺, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185

(100), 178 (12), 157 (31) 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 50 (39)

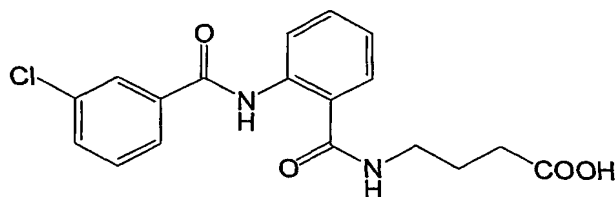
Análisis elemental de $C_{18}H_{17}BrN_2O_4$

5 Calculado: % C = 53,35; % H = 4,23; N = 6,91
 Encontrado: % C = 53,32; % H = 4,26; % N = 6,89

Ejemplo 22.

Ácido 4-[2-(3-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico. (compuesto 22).

10



(compuesto 22)

15

A una suspensión de 2,00 g (9,01 mmoles) del ácido 4-(2-aminobenzoilamino)butanoico en 20 mL de cloruro de metileno seco se le adicionan 8,36 g (77,00 mmoles) de cloruro de trimetilsililo y se deja la reacción a reflujo y durante 5 horas. A continuación, se introduce el matraz en un baño de hielo y se le añaden 1,17 g (11,55 mmoles) de trietilamina y una disolución de 1,35 g (7,70 mmoles) del cloruro de 3-clorobenzoílo disuelto en 5 mL de cloruro de metileno seco. La reacción se deja agitando durante 30 minutos en baño de hielo y 24 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y al crudo de reacción se le añade 30 mL NaOH 10 % y la mezcla se mantiene con agitación hasta la total desaparición del aceite. Seguidamente, se acidula con HCl concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se lava varias veces con éter y finalmente, se purifica por recristalización (EtOH/ H_2O). Se

20

25

obtienen 0,83 g (30 %) de ácido 4-[2-(3-clorobenzoilamino)benzoilamino]butanoico como sólido crema.

P.f.: 165-166 °C

5 **IR** (ATR): ν 3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm^{-1}

^1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,78 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,30 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,30 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 7,21 (m, 1 H, aromático), 7,56 (m, 1 H, aromático), 7,65 (m, 1 H, aromático), 7,71 (m, 1 H, aromático), 7,84 (m, 2 H, aromáticos), 7,91
10 (m, 1 H, aromático), 8,57 (m, 1 H, aromático), 8,88 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 12,05 (s, 1 H, $-\text{COOH}$), 12,57 (s, 1H, $-\text{Ph}-\text{NH}$) ppm

^{13}C RMN (100 MHz, DMSO): δ 24,1, 31,1, 38,6, 120,4, 121,1, 123,3, 127,6, 128,2, 128,9, 129,8, 130,2, 131,7, 132,0, 136,3, 138,5, 164,3, 168,2, 174,1 ppm.

EM m/z (%): 360 (M^+ , 8), 323 (5), 258 (38), 238 (41), 213 (19), 139 (100) 120 (64),
15 119 (95), 111 (96), 92 (55), 75 (40), 65 (32), 50 (28), 39 (39)

Análisis elemental de $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

Calculado: % C = 59,92; % H = 4,75; N = 7,76

20 Encontrado: % C = 59,87; % H = 4,78; % N = 7,76

La actividad de todos compuestos de los ejemplos anteriormente descritos ha sido estudiada en animales conforme al siguiente modelo experimental:

25 **1. Objeto y justificación**

Evaluar la absorción del producto de ensayo, cuando se administra por vía intracolónica en la rata en presencia o no de adyuvantes. La determinación de la concentración plasmática se realiza valorando la capacidad de inhibición del factor
30 Xa. Se utiliza la rata porque es una de las especies comúnmente empleada en este tipo de ensayo.

2. Descripción del método de ensayo

2.1. Sistema experimental

- 5 ♦ Descripción: Ratas Wistar macho, procedentes de un proveedor acreditado.
- ♦ Peso 200-250 g
- ♦ Edad 9 a 11 semanas

2.2. Método de administración

Una administración única intracolónica.

2.3. Niveles de dosis y volumen de administración

- | | | |
|----|-----------------------------|--|
| 15 | ◆ Nivel de dosis. | 30 mg/kg de producto de ensayo + 30 mg/kg de adyuvante |
| | ◆ Volumen de administración | 1 ml/kg |

2.4. Vehículo

Propilenglicol 25% (v/v) en agua bidestilada. Una vez disuelto el producto de ensayo junto al adyuvante si procede, se ajustará el pH aproximadamente a 7,4 con NaOH.

3.5. Diseño experimental

Los animales estarán en ayunas aproximadamente 18 h con agua *ad libitum*

Los animales se distribuirán al azar en los diferentes grupos experimentales, quedando un animal en reserva por grupo:

El día del ensayo los tratamientos se administrarán por vía intracolónica, previa anestesia con ketamina. La administración se llevará a cabo mediante un catéter de aproximadamente 8 cm, unido a una jeringa de 1 ml. El catéter se introducirá en su totalidad en el colon a través del ano y se administrará lentamente dentro del colon el producto de ensayo.

Tras la administración del producto de ensayo, en los tiempos establecidos en la tabla, se extraerá una muestra de sangre citratada (3,8% en proporción 1:9) mediante punción intracardíaca bajo anestesia con ketamina.

Centrifugación de la sangre: 3000 ppm, 10 minutos, 4°C. Congelación del plasma ($-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$) hasta la determinación de la actividad anti factor Xa.

Se incluirá un grupo control que no recibirá tratamiento alguno, Únicamente se extraerá una muestra de sangre por animal en las mismas condiciones que el grupo tratado, considerándose éste como el valor basal de actividad anti Xa.

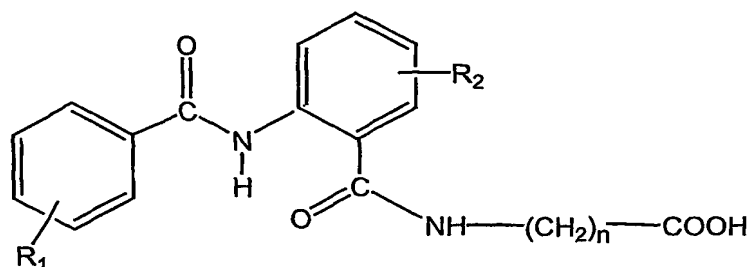
La actividad anti Xa se valorará mediante método cromogénico (Kit valoración actividad anti FXa).

3. Evaluación de los resultados

Para cada parámetro se calculará la media, la desviación estándar (D.E.M.) y el error estándar de la media (E.E.M.) de cada grupo experimental. Si se considera adecuado, se compararán los valores obtenidos en los diferentes grupos experimentales mediante un análisis estadístico.

REIVINDICACIONES

- 1) Diamidas de aminoácidos en posición no α de fórmula (1)

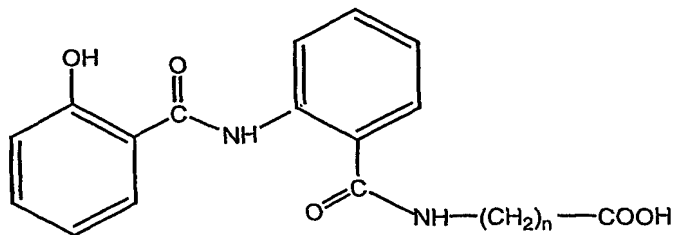


$n = 2$ a 8

(1)

en donde R₁ se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales alquil, halógeno, NO₂, OH, OCH₃ solos o asociados y R₂ se selecciona del grupo formado por los grupos funcionales H, alquil, halógeno, NO₂, OH, OCH₃, útiles como adyuvantes para la administración de agentes biológicos activos.

- 2) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:

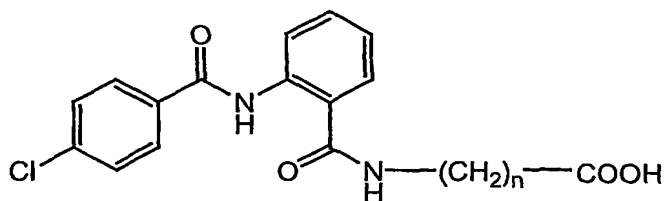


$n = 2$ a 8

(2)

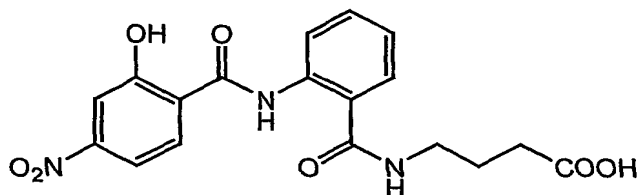
42

- 3) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:

 $n = 2 \text{ a } 8$

(3)

- 4) Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan la siguiente estructura:

 $n = 2 \text{ a } 8$

(4)

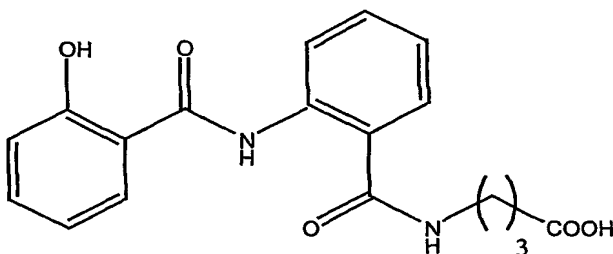
- 5) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizadas porque comprenden oligosacáridos de heparina y al menos un compuesto de fórmula (1).

6) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (2) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

5 7) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (3) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

10 8) Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 5 caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula (4) y oligosacáridos de glicosaminoglicanos.

15 9) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 6 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura

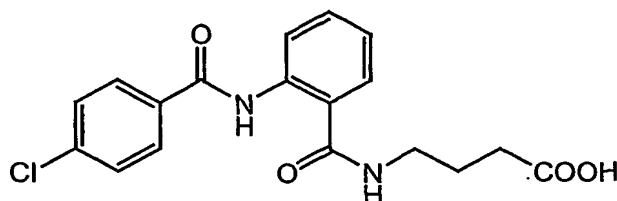


y Bemiparina.

20

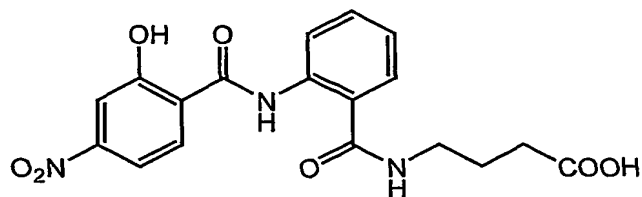
10) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 7 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura

44



y Bemiparina.

- 5 11) Composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 5 y 8 caracterizadas porque comprenden al menos un compuesto de estructura



10

y Bemiparina.

- 12) Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque comprenden compuestos según la fórmula
- 15 (1) y al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por heparina, dermatan sulfato, condroitin sulfato, heparan sulfato y oligosacáridos derivados.
- 13) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la
- 20 fabricación de un medicamento antitrombótico.
- 14) Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo formado por inflamación, cáncer y alergia.

1/2

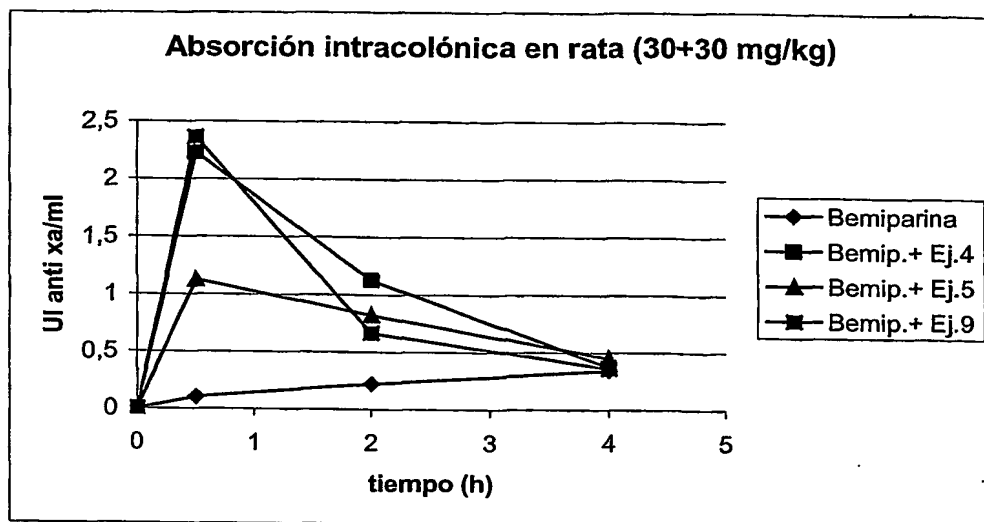


Fig 1.

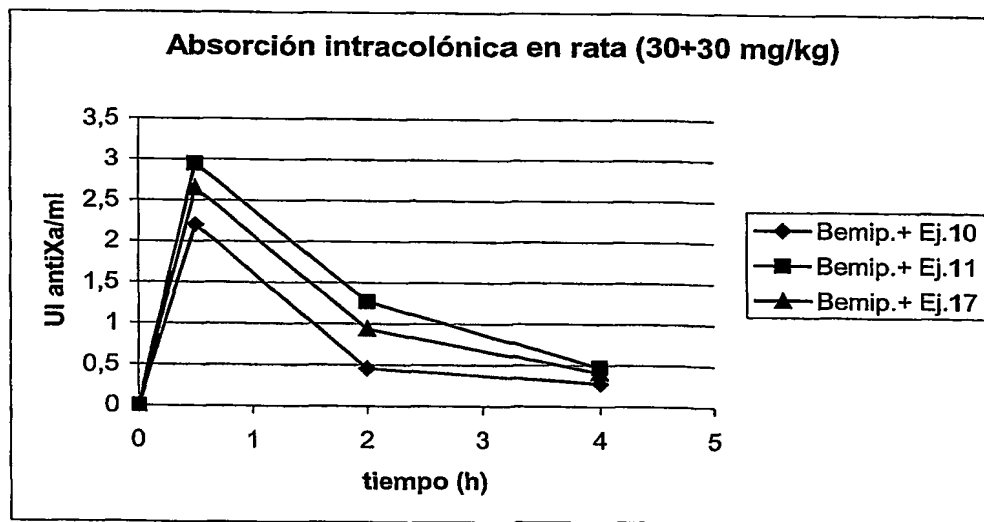


Fig 2.

2/2

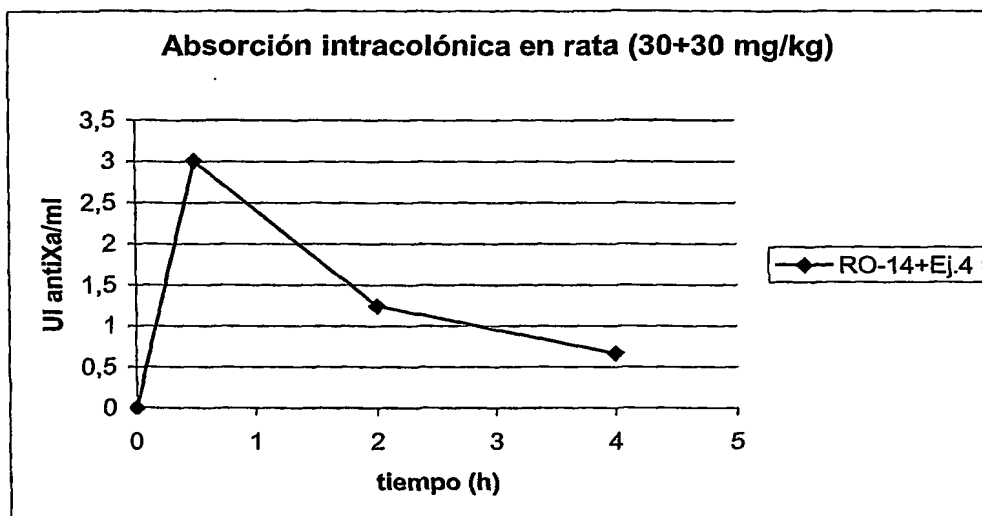


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2004/000346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 233/83, 235/56, 235/ 64, A61K 47/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07C, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0006614 A1 (MITCHISON, T. J.) 17.01.2002, Figure 2; paragraphs [0041] y [0062].	1
X	WO 2003/015774 A1 (ASTRAZENECA AB) 27.02.2003, claim 1.	1
A	WO 2000/007979 A2 (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.) 17.02.2000, claims 2-5, compounds 58, 65-68.	1-14
A	US 2003/0045579 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 06.03.2003, párrafos [0002]-[0005]; page 8, compound CVI.	1-14
A	US 2003/0008900 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 09.01.2003, claim 1; compound 48.	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2004 (20.10.04)

Date of mailing of the international search report

22 November 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 2004/000346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002006614 A	17.01.2002	WO 0031536 A2 US 6541203 B2	02.06.2000 01.04.2003
----- WO 03015774 A	27.02.2003	----- CA 2457410 A AU 2002321462 A NO 200400686 A KR 2004030125 A EP 1420784 A BR 0212008 A	----- 27.02.2003 03.03.2003 17.02.2004 08.04.2004 26.05.2004 28.09.2004
----- WO 0007979 A	17.02.2000	----- CA 2339765 A AU 5471199 A CA 2361716 A WO 0046182 A AU 3357800 A EP 1102742 A KR 2001072308 A A ZA 200100470 A BR 9912975 A CN 1315936 T CZ 20010449 A EP 1149066 A ZA 200100470 A TR 200100366 T HU 0103188 A US 2002013497 A MX 2001001243 A1 PL 347671 A US 6399798 B JP 2002522413 T NZ 509410 A AU 2003261486 A1 RU 2233835 C2	----- 17.02.2000 28.02.2000 10.08.2000 10.08.2000 25.08.2000 30.05.2001 31.07.2001 20.08.2001 25.09.2001 03.10.2001 17.10.2001 31.10.2001 31.10.2001 21.11.2001 28.12.2001 31.01.2002 01.02.2002 22.04.2002 04.06.2002 23.07.2002 29.08.2003 04.12.2003 10.08.2004
----- US 2003045579 A	06.03.2003	----- CA 2214323 A WO 9630036 A AU 5662996 A US 5650386 A FI 973828 A WO 9736480 A AU 2595697 A MX 9707088 A1 AU 2595697 A NO 974495 A EP 0817643 A PL 322494 A CZ 9703073 A BR 9604880 A CN 1190893 A KR 98703412 A	----- 03.10.1996 03.10.1996 16.10.1996 22.07.1997 29.09.1997 09.10.1997 22.10.1997 01.11.1997 22.10.1997 28.11.1997 14.01.1998 02.02.1998 18.03.1998 19.05.1998 19.08.1998 05.11.1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 2004/000346

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 5866536 A	02.02.1999
		TR 9701071 T	22.03.1999
		HU 9901162 A	30.08.1999
		SI 9720025 A	31.08.1999
		US 5962710 A	05.10.1999
		US 5965121 A	12.10.1999
		NZ 307319 A	28.10.1999
		AU 712222 B	04.11.1999
		US 5989539 A	23.11.1999
		US 6001347 A	14.12.1999
		US 6071510 A	06.06.2000
		US 6090958 A	18.07.2000
		US 6221367 B	24.04.2001
		US 2001023240 A	20.09.2001
		US 6344213 B	05.02.2002
		US 6346242 B	12.02.2002
		JP 2002506418 T	26.02.2002
		US 6428780 B	06.08.2002
		US 2002127202 A	12.09.2002
		US 2003078302 A	24.04.2003
		RU 2203268 C	27.04.2003
		US 6623731 B	23.09.2003
		JP 2003313157 A	06.11.2003
		US 6699467 B	02.03.2004
		US 2004110839 A	10.06.2004
US 2003008900 A	09.01.2003	CA 2279331 A	13.08.1998
		CA 2319680 A	13.08.1998
		CA 2319672 A	13.08.1998
		WO 9834632 A	13.08.1998
		AU 6275698 A	26.08.1998
		US 5804688 A	08.09.1998
		US 5876710 A	02.03.1999
		US 5879681 A	09.03.1999
		US 5939381 A	17.08.1999
		US 5990166 A	23.11.1999
		US 6051561 A	18.04.2000
		EP 0993831 A	19.04.2000
		US 6060513 A	09.05.2000
		EP 1015008 A	05.07.2000
		AU 200072260 A	22.02.2001
		AU 200072261 A	22.02.2001
		EP 1093819 A	25.04.2001
		MX 9907290 A1	01.05.2001
		JP 2001131090 A	15.05.2001
		JP 2001139494 A	22.05.2001
		US 6242495 B1	05.06.2001
		JP 2001513080 T	28.08.2001
		NZ 337131 A	31.08.2001
		AU 738735 B	27.09.2001
		US 6313088 B1	06.11.2001

Information on patent family members

PCT/ES 2004/000346

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

Q. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2004/000346

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 233/83, 235/56, 235/ 64, A61K 47/16

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, REGISTRY, CHEMICAL ABSTRACTS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 2002/0006614 A1 (MITCHISON, T. J.) 17.01.2002, Figura 2; párrafos [0041] y [0062].	1
X	WO 2003/015774 A1 (ASTRAZENECA AB) 27.02.2003, reivindicación 1.	1
A	WO 2000/007979 A2 (EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.) 17.02.2000, reivindicaciones 2-5, compuestos 58, 65-68.	1-14
A	US 2003/0045579 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 06.03.2003, párrafos [0002]-[0005]; página 8, compuesto CVI.	1-14
A	US 2003/0008900 A1 (LEONE-BAY, A. et al.) 09.01.2003, reivindicación 1; compuesto 48.	1-14

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

20 Octubre 2004 (20.10.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

22 NOV 2004 22. 11. 2004

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

G. Esteban García

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 349

Original
 Avocado
 Copy

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 2004/000346

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2002006614 A	17.01.2002	WO 0031536 A2 US 6541203 B2	02.06.2000 01.04.2003
WO 03015774 A	27.02.2003	CA 2457410 A AU 2002321462 A NO 200400686 A KR 2004030125 A EP 1420784 A BR 0212008 A	27.02.2003 03.03.2003 17.02.2004 08.04.2004 26.05.2004 28.09.2004
WO 0007979 A	17.02.2000	CA 2339765 A AU 5471199 A CA 2361716 A WO 0046182 A AU 3357800 A EP 1102742 A KR 2001072308 A A ZA 200100470 A BR 9912975 A CN 1315936 T CZ 20010449 A EP 1149066 A ZA 200100470 A TR 200100366 T HU 0103188 A US 2002013497 A MX 2001001243 A1 PL 347671 A US 6399798 B JP 2002522413 T NZ 509410 A AU 2003261486 A1 RU 2233835 C2	17.02.2000 28.02.2000 10.08.2000 10.08.2000 25.08.2000 30.05.2001 31.07.2001 20.08.2001 25.09.2001 03.10.2001 17.10.2001 31.10.2001 31.10.2001 21.11.2001 28.12.2001 31.01.2002 01.02.2002 22.04.2002 04.06.2002 23.07.2002 29.08.2003 04.12.2003 10.08.2004
US 2003045579 A	06.03.2003	CA 2214323 A WO 9630036 A AU 5662996 A US 5650386 A FI 973828 A WO 9736480 A AU 2595697 A MX 9707088 A1 AU 2595697 A NO 974495 A EP 0817643 A PL 322494 A CZ 9703073 A BR 9604880 A CN 1190893 A KR 98703412 A	03.10.1996 03.10.1996 16.10.1996 22.07.1997 29.09.1997 09.10.1997 22.10.1997 01.11.1997 22.10.1997 28.11.1997 14.01.1998 02.02.1998 18.03.1998 19.05.1998 19.08.1998 05.11.1998

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 2004/000346

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		US 5866536 A	02.02.1999
		TR 9701071 T	22.03.1999
		HU 9901162 A	30.08.1999
		SI 9720025 A	31.08.1999
		US 5962710 A	05.10.1999
		US 5965121 A	12.10.1999
		NZ 307319 A	28.10.1999
		AU 712222 B	04.11.1999
		US 5989539 A	23.11.1999
		US 6001347 A	14.12.1999
		US 6071510 A	06.06.2000
		US 6090958 A	18.07.2000
		US 6221367 B	24.04.2001
		US 2001023240 A	20.09.2001
		US 6344213 B	05.02.2002
		US 6346242 B	12.02.2002
		JP 2002506418 T	26.02.2002
		US 6428780 B	06.08.2002
		US 2002127202 A	12.09.2002
		US 2003078302 A	24.04.2003
		RU 2203268 C	27.04.2003
		US 6623731 B	23.09.2003
		JP 2003313157 A	06.11.2003
		US 6699467 B	02.03.2004
		US 2004110839 A	10.06.2004
US 2003008900 A	09.01.2003	CA 2279331 A	13.08.1998
		CA 2319680 A	13.08.1998
		CA 2319672 A	13.08.1998
		WO 9834632 A	13.08.1998
		AU 6275698 A	26.08.1998
		US 5804688 A	08.09.1998
		US 5876710 A	02.03.1999
		US 5879681 A	09.03.1999
		US 5939381 A	17.08.1999
		US 5990166 A	23.11.1999
		US 6051561 A	18.04.2000
		EP 0993831 A	19.04.2000
		US 6060513 A	09.05.2000
		EP 1015008 A	05.07.2000
		AU 200072260 A	22.02.2001
		AU 200072261 A	22.02.2001
		EP 1093819 A	25.04.2001
		MX 9907290 A1	01.05.2001
		JP 2001131090 A	15.05.2001
		JP 2001139494 A	22.05.2001
		US 6242495 B1	05.06.2001
		JP 2001513080 T	28.08.2001
		NZ 337131 A	31.08.2001
		AU 738735 B	27.09.2001
		US 6313088 B1	06.11.2001

Best Available Copy

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 2004/000346

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		NZ 507275 A	30.11.2001
		NZ 507276 A	01.02.2002
		US 6358504 B	19.03.2002
		US 2002119910 A	29.08.2002
		US 6525020 B	25.02.2003
		US 2003235612 A	25.12.2003
		US 2004022856 A	05.02.2004
		AU 771024 B2	11.03.2004
		AU 771434 B2	25.03.2004
<hr/>			

Revisado por
COP/